

REC'D 30 JUN 2000

WIPO

PCT



DE 00/10285/10  
4 96  
810

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**Aktenzeichen:** 199 16 383.9

**Anmeldetag:** 31. März 1999

**Anmelder/Inhaber:** Schering Aktiengesellschaft,  
Berlin/DE

**Bezeichnung:** Pharmazeutische Zusammensetzung mit  
einem Extrusionsstoff

**IPC:** A 61 K 47/34

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 15. Juni 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*fußer*

Seller

Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Extrusionszusatzstoff  
Beschreibung



5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

10 Die Schmelzextrusion ist ein für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekanntes Verfahren. Dabei werden im Stand der Technik für die verschiedenen Anwendungsgebiete sehr unterschiedliche Hilfsstoffe eingesetzt.

15 Das Schmelzextrusionsverfahren ist an sich universell einsetzbar, wobei einerseits Vormischungen, welche dann zu den gewünschten Arzneiformen weiterverarbeitet werden, hergestellt werden können oder direkt durch anschließende  
20 oder gleichzeitige Formgebung die gewünschten Arzneiformen erhältlich sind.

25 In der WO-9625151 wird die Verwendung von niedrig substituierten wasserunlöslichen Hydroxypropylmethylcellulosen als Zusatzstoff bei der Schmelzextrusion beschrieben, wodurch die Wirkstofffreisetzung gezielt eingestellt werden kann.

30 So beschreibt die DE-OS-4418837 ein Schmelzextrusionsverfahren, welches lediglich für niedrigschmelzende pharmazeutische Wirkstoffe geeignet ist. Nach diesem Verfahren werden direkt tablettierbare Granulate erhalten, welche dann zu den gewünschten Arzneiformen weiterverarbeitet werden.

35

In der WO-9629061 wird ein Schmelzextrusionsverfahren für hochschmelzende, ionische pharmazeutische Wirkstoffe beschrieben, bei welchem die Wirkstoffe in ihrer nichtionischen Form zusammen mit einem Polymer und einem Salz  
5 schmelzextrudiert werden.

Ferner wird in der DE-OS-19531277 die Verwendung von Lipiden bei der Herstellung von festen Arzneiformen nach dem Schmelzextrusionsverfahren beschrieben. Hierbei ver-  
10 hindert der Zusatz der Lipide das Kleben der Mischung während der Schmelzextrusion und der sich anschließenden Formkalandrierung.

Die bekannten Verfahren und Zubereitungen weisen u. a.  
15 den Nachteil auf, daß nahezu für jeden Wirkstoff ein geeignetes oder optimales Extrusionsverfahren geschaffen werden muß. Dabei ist beispielsweise zu beachten, welchen Schmelzpunkt der Wirkstoff aufweist oder ob er in ionischer Form vorliegt.

20 Um eine ausreichende Freisetzung und "content uniformity" von niedrig dosierten und schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen zu erzielen, kann eine Mikronisierung vorgenommen werden. Mikronisierte Arzneistoffe weisen jedoch erhebliche Nachteile auf. Neben der starken Staubbildung und der damit verbundenen Belastung für das Personal sind vor al-  
25 lem ein schwieriges Handling aufgrund von Luftadsorption und relativ niedrigen Dichten zu nennen. Außerdem zeigen mikronisierte Arzneistoffe auch oft die Tendenz zur Ag-  
30 gregation. Zudem ist die Mikronisierung mit hohen Kosten verbunden (Geräte, eigene Gebäude).

Ein weiteres Verfahren nach dem Stand der Technik beinhaltet die Verwendung von organischen Lösungsmitteln, wo-  
35 bei die Arzneistofflösung auf die verwendeten Hilfsstoffe aufgesprüht wird. Diese hat den Nachteil, daß die erfor-

derliche Trocknung zu einer thermischen Belastung der Wirkstoffe führt. Auch sind nachteilige ökologische Folgen bei der Verwendung organischer Lösemittel gegeben.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher eine pharmazeutische Zusammensetzung zu schaffen, welche die Nachteile des Standes der Technik überwindet.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

---

- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Extrusionszusatzstoff ein Zuckerfettsäureester, Polyethylenglycolfettsäureester oder ein Glycerolfettsäureester ist.

20 Dabei ist es ferner bevorzugt, daß die Polyalkohole Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, Zuckeralkohole, Sorbit, Inosit, Pentaerythrit, Trimethylpropan oder polymere Verbindungen mit mehreren Hydroxygruppen, Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole sind und daß die Fettsäuren 1 bis 31 Kohlenstoffatome aufweisen und unverzweigt und/oder verzweigt und/oder gesättigt und/oder ungesättigt sind.

30 Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen als weiterer Hilfsstoff Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder eine Mischung aus den genannten Stoffen enthalten ist.

35 Die Extrusionzusatzstoffe weisen einen geringen Schmelzpunkt auf und/oder erniedrigen den Schmelzpunkt deren Mi-

schung mit dem Wirkstoff derart, daß während der Extrusion die Mischung nicht zusätzlich erwärmt werden muß, sondern daß vielmehr der Preßdruck im Extruder zu der notwendigen Temperaturerhöhung ausreicht. Es ist daher bevorzugt, daß man die Schmelzextrusion ohne zusätzliche Zufuhr von Wärme durchführt.

Die Herstellung der Extrusionszusatzstoffe ist an sich bekannt. Sie sind durch Veresterung von Fettsäuren mit Polyalkoholen nach an sich bekannten Verfahren erhältlich.

Zur Veresterung geeignete Fettsäuren sind insbesondere gesättigte, unverzweigte Fettsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian-, Capron-, Önanth-, Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-, Palmitin-, Margarín-, Stearin-, Nonadecan-, Arachin-, Behen-, Lignocerin-, Cerotin-, Melissinsäure oder gesättigte, verzweigte Fettsäuren, wie Isobutter-, Isovalerian-, Tubercolostearinsäure oder ungesättigte, unverzweigte Fettsäuren, wie Acryl-, Croton-, Palmitolein-, Öl-, Eruca-, Sorbin-, Linol-, Linolen-, Elaeostearin-, Arachidon-, Clupanodon-, Docosahexaensäure.

Zur Veresterung geeignete Polyole sind organische Verbindungen, die mindestens zwei alkoholische Hydroxy-Gruppen im Molekül enthalten, wie Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, wie Glucose, Galactose, Mannose, Fructose, Arabinose, Xylose, Ribose, 2-Desoxyribose, Cellobiose, Maltose, Lactose, Saccharose, Gentiobiose, Melibiose, Trehalose, Turanose, Stachyose, Acarbose, Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbit und Inosit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder polymere Verbindungen, wie Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole.

Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen mit nahezu beliebigen Wirkstoffen. Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

5

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclometason, Benserazid, Benzalkoniumhydroxid, Benzocain, Benzoesäure, Betametason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidin, Ceftriaxon, Cefuroxim Axetil, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chiortalidon, Cholin, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clo-

10

15

20

25

30

35

mibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Clozapin, Codein, Colestyramin. Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavinmononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibendamid, Glipizid, Glycyrrhiza Glabra, Guai-fenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropiumhydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin,

- Iohexol, Iopamidol, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmono-  
 nitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen,  
 Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin,  
 Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Li-  
 5 docain, Lipase, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lova-  
 statin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyl-  
 dopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Mico-  
 nazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol,  
 Morphin, Multivitamine und Mineralien, Nystatin, N-  
 10 Methylephedrin, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicar-  
 dipin, Nicergoline, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure,  
 Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Nizatidin, Norethi-  
 steron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Ofloxacin,  
 Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothen-  
 15 säure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobar-  
 bital, Pentoxifylline, Phenylephrin, Phenylpropanolamin,  
 Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Prava-  
 statin, Prazosin, Prednisolon, Propafenon, Propranolol,  
 Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin,  
 20 Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Sac-  
 charin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selegilin,  
 Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucral-  
 fat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulpirid, Tamoxifen, Te-  
 gafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin. Terfenadin, Theo-  
 25 phyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure,  
 Tretinoin, Triamcinolonacetonid, Triamteren, Trimetho-  
 prim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin,  
 Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.
- 30 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen  
 sind feste Dispersionen, welche per se eine Reihe von  
 Vorteilen aufweisen. Derartige feste Dispersionen sind  
 zeigen beispielsweise ein verbessertes Auflösungsverhalten,  
 was insbesondere bei in wäßrigen Medien schwer lös-  
 35 lichen Wirkstoffen von Vorteil ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen weisen eine Reihe von Vorteilen auf. Die Zusammensetzung besitzt eine hohe Homogenität, insbesondere auch für  
5 niedrig dosierte Wirkstoffe, deren Gehalt beispielsweise weniger als 0,025 % bezogen auf die Einzeldosis beträgt. Dies ist insbesondere für niedrig dosierte Hormonpräparate von großer Bedeutung.

Die Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen  
10 Zusammensetzungen weisen ferner eine hohe „content uniformity“ auf, d. h. die Abweichung des Gehalts der Einzeldosis schwankt nur innerhalb geringer Grenzen. Auch  

---

dies ist insbesondere für niedrig dosierte Wirkstoffe ein  
großer Vorteil. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusam-  
15 mensetzungen erfüllen die von den Pharmakopöen (USP, Ph. Eur.) geforderten Grenzwerte.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen pharmazeuti-  
schen Zusammensetzungen ist es, daß die Lösungsgeschwin-  
20 digkeit in Wasser schwer löslicher Wirkstoffe wesentlich verbessert ist und eine homogene Verteilung des Arzneistoffs erreicht wird, ohne die Wirkstoffe im Vorfeld zu behandeln.

25 Die beschriebene Erfindung stellt somit als eine Alternative z.B. zur Mikronisierung dar, wobei die Schmelzextrusion an sie gestellte Aufgaben - Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Erreichen einer "content uniformity" - wirtschaftlich in einem Schritt löst.

30 Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist, daß die Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Wirkstoffe wesentlich verbessert ist. Somit können auch derartige Wirkstoffe in eine Zube-  
35 reitung eingebracht werden, welche den Wirkstoff rasch



und nahezu vollständig innerhalb kurzer Zeit wieder freisetzt.

5 Es ist ferner von Vorteil, wenn die zu extrudierende Mischung bereits Hilfsstoffe enthält, die später als Tablettierhilfsstoffe nicht mehr zugesetzt werden müssen. Derartige extrudierte Massen können dann beispielsweise mit einer geringeren als der sonst üblichen Anzahl von Tablettierhilfsstoffen zu Tabletten weiterverarbeitet  
10 werden (z. B. Verzicht auf Schmiermittel).

15 Besonders vorteilhaft ist es ferner, daß auch thermolabile Wirkstoffe zu den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verarbeitbar sind. Da die Extrusionszusatzstoff niedrig schmelzen, kann bei geeigneter Wahl der Zusatzstoffe oft auf eine Erwärmung von außen verzichtet werden. In jedem Falle kann aber bei niedrigen Temperaturen, beispielsweise 40 bis 60 °C gearbeitet werden.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in dem man mindestens einen Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole mischt und die so erhaltene Mischung anschließend einer gemeinsamen  
25 Schmelzextrusion unterwirft.

30 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß man die Schmelzextrusion ohne Zufuhr von Wärme durchführt.

35 Der Menge der zugesetzten Extrusionszusatzstoffe ist an sich beliebig. Die für den jeweiligen Wirkstoff optimale Menge ist für den Fachmann mit wenigen Versuchen leicht zu ermitteln. Die Extrusionszusatzstoffe haben keine negativen Auswirkungen auf die Haltbarkeit der mit ihnen hergestellten Zusammensetzungen, Zubereitungen und Arz-

neimittel. Die Extrusionszusatzstoffe sind auch gut verträglich, da deren Abbau im Körper (Esterspaltung) zu nicht toxischen, sondern im allgemeinen zu physiologischen Stoffen führt.

5

Die erfindungsgemäß erhältlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen können direkt als Arzneimittel dienen. Dabei kann es gegebenenfalls erforderlich sein, der Mischung aus der Wirkstoffe oder den Wirkstoffen mit dem oder den Extrusionszusatzstoffen weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Zusatzstoffe zuzusetzen und diese Mischung dann der Schmelzextrusion zu unterwerfen. Dabei können  
beispielsweise auch Formkalander verwendet werden, um die gewünschten Arzneimittel zu erhalten.

15

Derartige Arzneimittel können erfindungsgemäß aber auch derart hergestellt werden, daß man weiterhin die extrudierte Mischung mahlt und mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Arzneimitteln weiterverarbeitet.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusammen mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

25

Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung von mit Fettsäuren veresterten Polyalkoholen als Extrusionszusatzstoff zur Herstellung von  
erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

30

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

35 Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit

## Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 10% 17- $\beta$ -Estradiol (nicht mikronisiert)  
50% PVP  
5 40% Saccharose-monopalmitat

Die Bestandteile werden gemischt. Diese Mischung wird einer Schmelzextrusion in einem Schneckenextruder mit einer Einlochdüse bei einer Extrusionstemperatur von 60°C und  
10 einer Schneckendrehzahl von 50Upm unterzogen.

Die Lösungsgeschwindigkeit wird mittels Dissolutionstests (gemäß USP Apparatur II) in 900ml 0,1N Salzsäure bei 37°C über einen Zeitraum von 60min bestimmt (Drehzahl 100Upm) und mit der des reinen Wirkstoffs und einer physikalischen Mischung verglichen (Fig. 1).  
15

Die Bestimmung des Gehalts an 17- $\beta$ -Estradiol erfolgt per HPLC. Die Detektion erfolgt photometrisch bei einer Wellenlänge von 242 nm.  
20

## Beispiel 2:

## Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 25  
10% 17- $\beta$ -Estradiol (nicht mikronisiert)  
50% Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer  
40% Mischung aus PEG-estern und Glycerolestern

30 Extrusionstemperatur: 50°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

## Beispiel 3:

## Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 35  
30% 17- $\beta$ -Estradiol (nicht mikronisiert)  
30% PEG 6000

40% Saccharosemono- und distearat

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

5

Beispiel 4:

Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit einer applizierbaren Einzeldosis

10

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

30% 17- $\beta$ -Estradiol (nicht mikronisiert)

30% PVP

40% Saccharose-monopalmitat

15

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

Das erkaltete Schmelzextrudat wird zerkleinert und in einem Mischer mit Tablettierhilfsstoffen gemischt.

20

Zusammensetzung einer Pulverpreßmasse:

8,3 % Schmelzextrudat mit 17- $\beta$ -Estradiol

45,6 % mikrokristalline Cellulose

45,6 % Maisstärke

25

0,5 % Magnesiumstearat

Es werden 80mg Tabletten mit einer Wirkstoffdosis von 2mg auf einer Tablettenpresse hergestellt.

30

Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird gemäß USP23-Monographie für Estradiol-Tabletten bestimmt (Fig. 2). Die Gehaltsbestimmung der Proben erfolgt per HPLC mit einer photometrischen Detektion bei 242 nm.

35

Die Anforderungen des Arzneibuchs an Estradiol-Tabletten hinsichtlich der Freisetzung werden erfüllt.

## Beispiel 5:

Verwendung eines Schmiermittels als Extrusionszusatzstoff

5

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

30% 17- $\beta$ -Estradiol (nicht mikronisiert)

30% PVP

10

40% Glycerol-tribehenat

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

15

Bei einer anschließenden Tablettierung ist die Zugabe eines Schmiermittels nicht mehr notwendig.

## Beispiel 6:

20

Erreichen einer homogenen Verteilung eines Arzneistoffes in einem Träger ("content uniformity")

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

10% Ethinylestradiol (nicht mikronisiert)

50% PVP

40% Saccharose-monopalmitat

25

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 200 Upm

30

Die Untersuchung auf "content uniformity" wird gemäß USP23 durchgeführt. Es werden Tabletten bzw. feste Dispersionen mit einer Dosierung von jeweils 20µg untersucht. Die Prüfung auf "content uniformity" erfolgt mittels HPLC mit einer fluorimetrischen Detektion ( $\text{Exc}\lambda = 281\text{nm}$ ;  $\text{Em}\lambda = 305\text{nm}$ ).

35

Die Ergebnisse entsprechen den Anforderungen der USP. Der Variationskoeffizient bei der Prüfung auf "content uniformity" liegt deutlich unter den geforderten 6%.

## Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutische Zusammensetzung, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrusionszusatzstoff ein Zuckerfettsäureester, Polyethylenglycolfettsäureester oder ein Glycerolfettsäureester ist.
- 15 3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyalkohole Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, Zuckeralkohole, Sorbit, Inosit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder polymere Verbindungen mit mehreren
- 20 Hydroxygruppen, Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole sind.
- 25 4. Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäuren 1 bis 31 Kohlenstoffatome aufweisen und unverzweigt und/oder verzweigt und/oder gesättigt und/oder ungesättigt sind.
- 30 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Hilfsstoff Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder eine Mischung aus den genannten Stoffen enthalten ist.
- 35

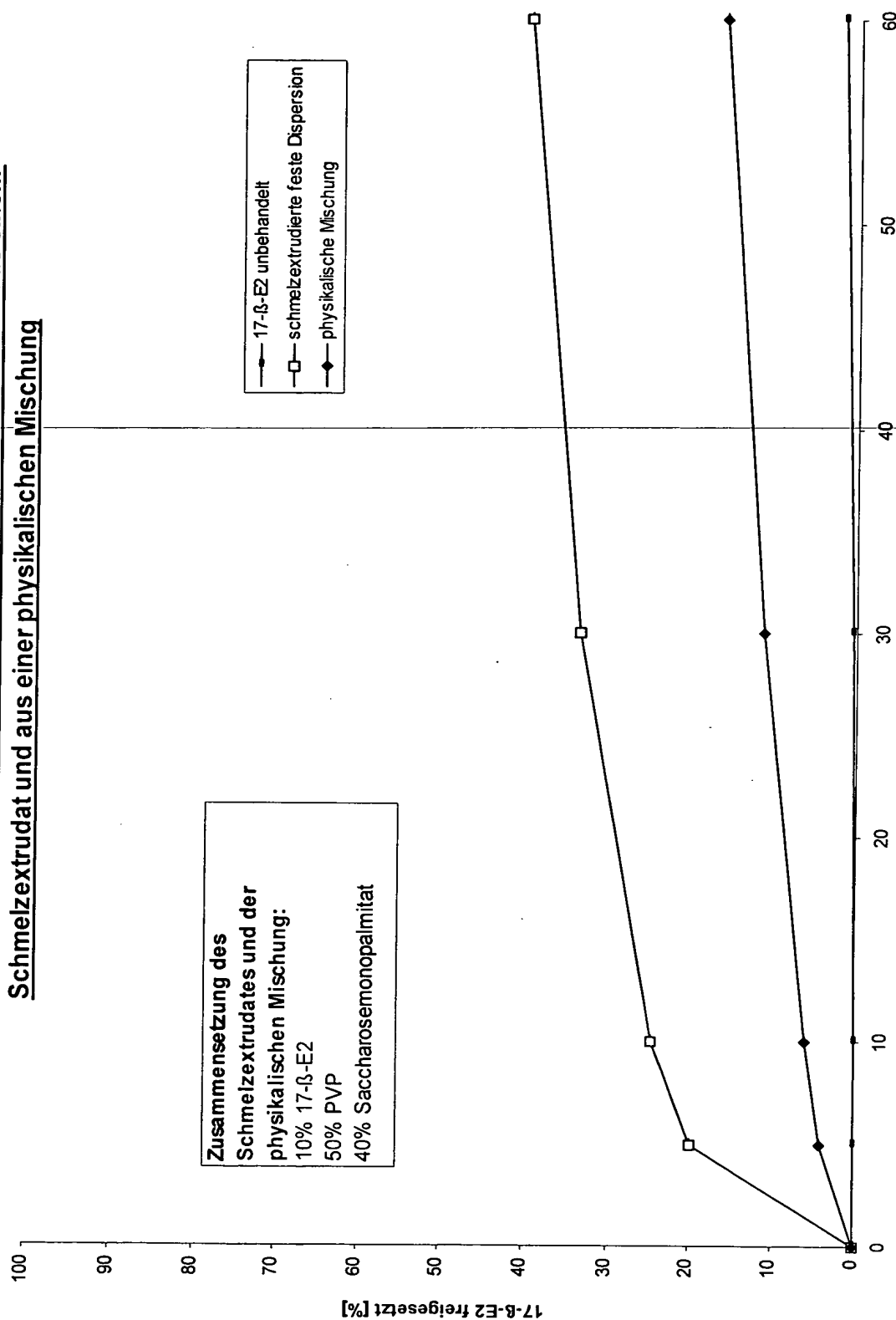
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelzextrusion ohne zusätzliche Zufuhr von Wärme durchführt.
- 5
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von 17- $\beta$ -Estradiol, Polyvinylpyrrolidon und Saccharose-monopalmitat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
- 10
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem ~~der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von~~ 17- $\beta$ -Estradiol, Polyvinylpyrrolidon und Glyceroltribehenat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
- 15
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von Ethinylestradiol, Polyvinylpyrrolidon und Saccharose-monopalmitat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
- 20
10. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in dem man mindestens einen Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole mischt und die so erhaltene Mischung anschließend einer gemeinsamen Schmelzextrusion unterwirft.
- 25
- 30
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelzextrusion ohne Zufuhr von Wärme durchführt.
- 35
12. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß man weiterhin die extrudierte Mischung

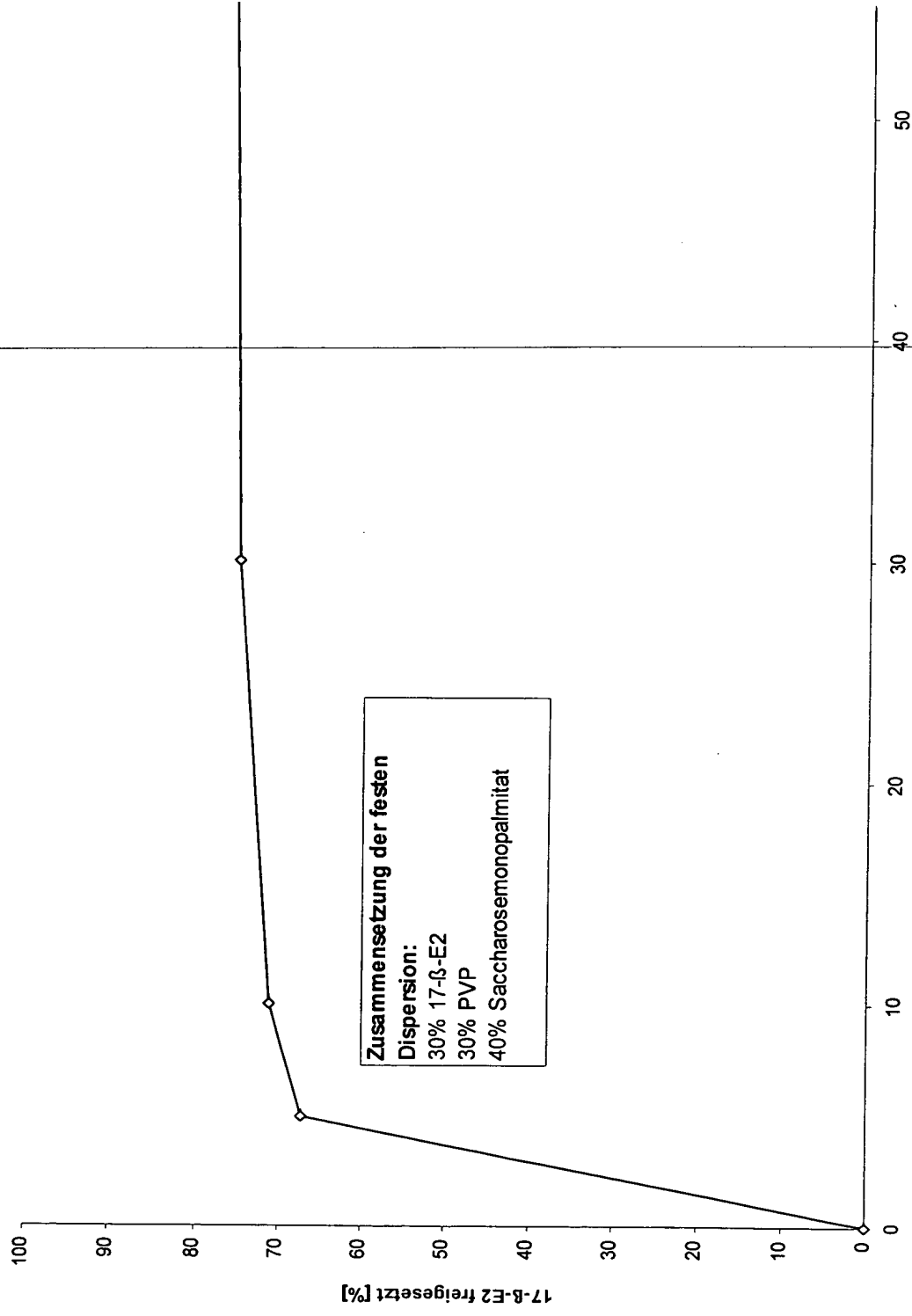


mahlt und mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Arzneimitteln weiterverarbeitet.

- 5     13. Arzneimittel, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zusammen mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.
  - 10    14. Verwendung von mit Fettsäuren veresterten Polyalkoholen als Extrusionszusatzstoff zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.
-

Vergleich der Lösungsgeschwindigkeit von 17- $\beta$ -E2 mit der von 17- $\beta$ -E2 aus einem Schmelzextrudat und aus einer physikalischen Mischung



Dissolutionstest einer Tablette mit einem 17- $\beta$ -E2-Schmelzextrudat gemäß USP23

## Zusammenfassung

Beschrieben sind pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

---